

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 30 AUG 2000

WIPO

PCT



## Bescheinigung

4  
EP00/6534

Die PharmaSol GmbH in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere"

am 31. März 2000 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt, dass sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 13. Juli 1999, Aktenzeichen 199 32 156.6, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 7/40 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 100 16 155.3

Weihmayer

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

# UEXKÜLL & STOLBERG

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D - 22607 HAMBURG

PharmaSol GmbH  
Blohmstraße 66a

12307 Berlin

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL (- 1992)  
DR. ULRICH GRAF STOLBERG (- 1998)  
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER  
DR. PETER FRANCK  
DR. GEORG BOTH  
DR. ULRICH-MARIA GROSS  
DR. HELMUT von HEESCH  
DR. JOHANNES AHME  
DR. HEINZ-PETER MUTH  
DIPL.-ING. LARS MANKE  
DR. MARTIN WEBER-QUITZAU  
DR. BERND JANSSEN  
DR. ALBRECHT von MENGES

RECHTSANWALT  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEY  
DR. FRANK DETTMANN

(P 53453 vH)  
März 2000

## Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere

Die Erfindung betrifft aus feste, polymorphe Lipidpartikel umfassende Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheitsschädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

Mit Zunahme des Ozon-Loches sowie weltweiter Abnahme der Dicke der Ozonschicht und daraus resultierender zunehmender Exposition der menschlichen Haut mit gesundheitsschädlicher UV-Strahlung steigt der Bedarf und die Notwendigkeit an Mitteln, die die Haut vor UV-Strahlung schützen, das heißt die UV-Strahlung abschwächen oder im Idealfall vollständig blockieren. Die gesundheitsschädliche Wirkung von UV-Strahlen macht sich unter anderem in Form von Hautkrebs (z.B. Melanom) bemerkbar. Die Zunahme der UV-Strahlenbelastung der Haut in den letzten Jahren hat zu einer starken Zunahme an Hautkrebserkrankungen geführt. Während die

Inzidenz einiger Krebsarten rückläufig ist, ist infolge der zunehmenden UV-Belastung das Melanom der Haut eine der Krebsarten mit der höchsten Steigerungsraten. Alle 5 Jahre verdoppelt sich die Neuerkrankungsrate des malignen Melanoms (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Insbesondere ist die Bevölkerung von Ländern mit hoher und intensiver Sonnenbelastung betroffen, z.B. Ozonloch über Südchile, Neuseeland und Australien. So liegt die Inzidenz des malignen Melanoms in Australien fünfmal höher als in Mitteleuropa (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Der traditionelle Lösungsansatz zum Schutz vor UV-Strahlung ist die Einarbeitung von UV-Strahlung absorbierenden Molekülen (sog. UV-Blocker) in Cremes oder Lotionen, die zum Sonnenschutz auf die Haut aufgetragen werden und dort über Stunden verbleiben (N.J. Lowe, Photoprotection, Seminars in Dermatology, Vol. 9, No. 1, 1990, 78-83). Genaugenommen ist die Bezeichnung UV-Blocker irreführend, da die UV-Strahlung nicht vollständig blockiert sondern nur, in Abhängigkeit der Konzentration und chemischen Natur der eingesetzten Substanzen, mehr oder weniger stark abgeschwächt wird.

Einer der Nachteile der molekularen UV-Blocker ist, daß sie analog zu in eine Creme eingearbeiteten Arzneistoffen in die Haut hineindiffundieren. Bei Arzneistoffen ist dies erwünscht bei UV-Blockern nicht, da sie unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.

Nebenwirkungen von UV-Blockern sind z.B. Photosensibilisierung wie Photoallergie und Phototoxizität sowie Hautirritationen. Bei empfindlichen Personen wird dabei eine Fremdsubstanz - oft ein topischer chemischer UV-Filter - durch UV-Strahlung aktiviert, und diese aktivierte Form ruft dann diese Reaktion hervor (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Hautirritationen sind bei einigen Substanzklassen (Salicyliden) so stark sind, daß sie nicht auf der Haut angewandt werden können. Daraus ergibt sich die Forderung, Penetration in

die Haut zu minimieren (E. Mariani, C. Neuhoff, A. Bargagna, F. Bonina, M. Giacchi, G. De Guidi, A. Velardita, Synthesis, in vitro percutaneous absorption and phototoxicity of new benzyli-dene derivatives of 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo(2.2.2)octan-6-one as potential UV sunscreens, Int. J. Pharm. 161, 65-73). Bei guter Löslichkeit im Vehikel (z.B. molekulare UV-Blocker in der Ölphase einer Lotion oder Creme) kommt es jedoch sehr leicht zu einer Penetration in die Haut (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Die Hautpenetration molekularer UV-Blocker stellt somit ein ungelöstes Problem dar. Verstärkt kommt daher die Forderung, physikalisch wirkende Lichtschutzfilter einzusetzen, die nicht in die Haut penetrieren (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Weitere Probleme sind die toxikologische Prüfung der UV-Blocker nach den Richtlinien für Kosmetika, die weniger streng sind als die Prüfung für Arzneimittel. UV-Blocker können sich unter UV-Strahlung zersetzen. So entstehen reaktive Zersetzungsprodukte, die insbesondere bei Hautpenetration toxikologisch bedenklich sein können. Für einige UV-Blocker ist bekannt, daß sie spezifisch an Keratinstrukturen der Haut binden und daher nur schwer abzuwaschen sind (U. Hagedorn-Leweke, B.C. Lippold, Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates, Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 215-221). Ein ideales Sonnenschutzmittel sollte zur Minimierung der Toxizität nach dem Sonnenbad abwaschbar sein.

Die Penetration - und damit die Nebenwirkungen können besonders ausgeprägt sein, wenn die UV-Blocker in der wäßrigen Phase von Öl-in-Wasser (O/W) Cremes oder Lotionen gelöst sind. Die Phase in direktem Kontakt mit der Haut (Wasserphase) hat eine hohe Konzentration an UV-Blocker, so daß der Konzentrationsgradient Wasserphase-Haut groß ist, was nach dem ersten FICK'schen Diffusionsgesetz die Penetration in die Haut fördert. Dies ist

ein Effekt der bei transdermalen therapeutischen Pflastern in der Pharmazie gezielt ausgenutzt wird, bei UV-Blockern jedoch unerwünscht ist und minimiert werden muß.

Ein Ansatz zur Minimierung der Hautpenetration ist die Verwendung von lipophilen UV-Blockern mit geringer Wasserlöslichkeit. Diese sind in der Ölphase der Creme oder Lotion gelöst. Die Wasserphase enthält eine deutlich geringere Konzentration an UV-Blocker. Dies kann bei günstiger chemischer Struktur des UV-Blockers die Penetration in die Haut aufgrund des nun geringeren Konzentrationsgradienten verlangsamen, vermeidet sie aber nicht. Aus der Wasserphase in die Haut diffundierter UV-Blocker wird durch Diffusion von weiterem UV-Blocker aus der Ölphase in die Wasserphase ersetzt. Die Umverteilung in die Wasserphase erfolgt nach dem NERNST'schen Verteilungskoeffizienten einer Substanz.

Um die Nebenwirkung von molekularen UV-Blockern zu umgehen verfolgte man den Ansatz partikuläre UV-Blocker einzusetzen. Ein Beispiel ist das breit eingesetzte anorganische Titandioxid (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Grundidee war, daß die Partikel aufgrund ihrer Größe nicht in die Haut diffundieren und somit keine Nebenwirkungen hervorrufen sollten. Nach dem Sonnenbad sollten die Partikel mit der normalen Körperreinigung von der Haut abgewaschen werden (z.B. Dusche).

Partikuläre UV-Blocker wie Mikropigmente (z.B. Titandioxid) haben einen sofort augenfälligen kosmetischen Nachteil in Präparaten mit hohem Lichtschutzfaktor. Bei der notwendigen hohen Menge an Pigment tritt ein Weißeffekt auf (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843). Besonders effektiv erwiesen sich sehr kleine Titandioxidpartikel (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263), so daß sie entsprechend Einsatz mit bis zu

25 % in Kosmetika fanden. Allerdings hat man auch bei Titandioxidpartikeln Wechselwirkungen und Nebenwirkungen mit der Haut gefunden (R.G. van der Molen et al, Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in vivo, Journal of Photochemistry and Photobiology 44, 2, 1998, 143-150), und es kann nicht mehr ausgeschlossen werden, daß Titandioxid in die Haut eindringt (R.G. van der Molen, Tape stripping of human stratum corneum yields cell layers that originate from various depths because of furrows in the skin, Archives of dermatological research, 289, 9, 1997, 514-518). So zeigte sich beispielsweise, daß Titandioxid die Bildung freier Radikale photokatalysieren kann (W.G. Wamer, Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide, Free Radical Biology and Medicine, 23,6, 1997, 851-858), was sowohl in der Haut als auch auf der Haut bzw. während der Lagerung kritisch zu betrachten ist.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß angesichts der intensiveren Strahlenbelastung bei gleichzeitiger vermehrter Anwendung ein Bedarf sowohl an effizienteren als auch toxikologisch besser verträglichen Sonnenschutzmitteln besteht, insbesondere auch für hochempfindliche Hautareale.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein besser verträgliches Mittel zum Schutz gegen schädliche UV-Strahlung bereitzustellen, daß die oben beschriebenen Nachteile vermeidet und insbesondere die Umverteilung von molekularen UV-Blockern aus der dispergierten Phase (z.B. Öltropfen einer Lotion) in die äußere (disperse) Phase stark minimiert bzw. vermeidet.

Erfindungsgemäß wurde zur Lösung der Aufgabe die bisher üblicherweise verwendeten flüssigen Lipide, aus denen Moleküle leicht heraus diffundieren können, durch festes Lipid und/oder Polymer in Form von festen, polymorphen, kristallinen oder teilkristallinen Lipid- und/oder Polymerpartikeln mit einer Größe unterhalb von 100 µm (Mittelwert der Hauptpopulation) ersetzt, die sich

dadurch auszeichnen, daß während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC-Differential Scanning Calorimetry) oberhalb von 20 °C ein endothermer Peak zu beobachten ist. Je nach Erfordernis werden in die festen Lipid- und/oder Polymerpartikel UV-Blocker eingearbeitet. So hergestellte Sonnenschutzmittel sind keine Emulsionen mehr, sondern stellen technologisch eine Suspension dar.

Der Ausdruck "polymorph" bezieht sich dabei auf die Eigenschaften von Molekülen in unterschiedlichen Modifikationen vorliegen zu können. Die polymorphen Formen können kristallin (vollkristallin) (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder flüssig-kristallin (z.B.  $\alpha$ -Modifikation) sein. Bei Vorliegen mehrerer verschiedener Modifikationen (kristallin und flüssig-kristallin) kann sich daher auch eine teilkristalline Form der erfindungsgemäßen Teilchen ergeben. Liegen nur Modifikationen mit kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen ebenfalls kristallin. Liegen in den erfindungsgemäßen Teilchen sowohl Bereiche mit Modifikationen mit kristalliner Struktur als auch Bereiche mit flüssig-kristalliner Struktur vor, sind die Teilchen insgesamt teilkristallin.

Bei den angegebenen Partikelgrößen handelt es sich um den Mittelwert der Hauptpopulation. Bei kleinen Partikeln sind es die mittleren Durchmesser gemessen mit Photoenkorrelationsspektroskopie (PCS, Meßbereich 3 nm bis 3  $\mu$ m) oder Laserdiffraktometrie (LD). Bei Partikeln > 3  $\mu$ m handelt es sich um mittlere Durchmesser gemessen mit Laserdiffraktometrie. fall nicht anders spezifiziert, ist es der LD-Durchmesser 50%.

Im folgenden wird die Erfindung der Einfachheit halber anhand von Ausführungsformen (a) beschrieben, die Lipide enthalten. Erfindungsgemäß sind jedoch auch Ausführungsformen (b), die Polymer enthalten, oder Ausführungsformen (c) umfaßt, die Lipide und Polymer enthalten. Die Ausführungen gelten daher auch für diese alternativen Ausführungsformen.

Bei der Bestimmung der UV-blockierenden Wirkung wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß im Vergleich zu Emulsionen bereits die Lipidpartikel selbst ohne eingearbeiteten molekularen UV-Blocker eine UV-Strahlung blockierende Wirkung haben (Beispiele 1-3). Somit eröffnet sich sogar die Möglichkeit auf die Verwendung toxikologisch ungünstiger molekularer UV-Blocker zu verzichten.

Die UV-blockierende Wirkung der festen Lipidpartikel nimmt mit steigender Konzentration zu, so daß der gewünschte Lichtschutzfaktor über die Partikelkonzentration eingestellt werden kann (Beispiel 4).

Die UV-blockierende Wirkung ist auch eine Funktion der Partikelgröße. Lipidnanopartikel waren bei identischer Lipidkonzentration in der Suspension effektiver als 4,6 µm große Mikropartikel (Beispiel 5). Dies konnte durch Untersuchungen an Polymerpartikeln unterschiedlicher Größe bestätigt werden. Partikel im Bereich von ca. 500 nm bis 1000 nm zeigten den stärksten UV-blockierenden Effekt, sehr kleine Nanopartikel (60 nm) und größere Mikropartikel waren weniger effektiv (Beispiel 7).

Die Daten belegen, daß prinzipiell analog zu Lipidmikropartikeln auch Polymerpartikel als UV-Blocker eingesetzt werden können. Nachteilig ist hierbei jedoch, daß preiswerte Polymere wie Polystyrol Poly(meth)acrylate, Polycarbonate, Polyamide oder Polyurethane biologisch nicht oder nur langsam abbaubar sind und die Umwelt bei massivem Gebrauch in Sonnenschutzmitteln stark belasten würden. Biologisch abbaubare Polymere wie Polyhydroxybuttersäure oder Polyhydroxyvaleriansäure oder Polylactide sind jedoch vergleichsweise teurer, was gegebenenfalls ihren Einsatz in relativ niedrig preisigen Sonnenschutzmitteln behindert.

Polymerpartikel mit UV-blockierender Wirkung können aus verschiedenen, chemisch sehr unterschiedlichen Polymeren hergestellt werden. Geeignet als Polymer sind jedoch im allgemeinen



bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung. Es können auch Mischungen von Lipiden und Polymeren verwendet werden.

Lipidmikropartikel sind jedoch ökologisch am vorteilhaftesten, speziell wenn sie aus nachwachsenden Rohstoffen (z.B. pflanzlichen Lipiden) hergestellt werden, gleichzeitig sind sie wirtschaftlich am kostengünstigsten.

Die Lipidpartikel-Suspension kann direkt auf die Haut aufgetragen werden, falls gewünscht kann zur Viskositätserhöhung ein Gelbildner zugesetzt werden. Alternativ können die Partikel auch in Lotionen und Cremes eingearbeitet werden. Sie sind darin physikalisch stabil und lösen sich nicht in der Ölphase auf (Beispiel 6).

Nach Austreichen auf eine Oberfläche bilden die Lipidpartikel gleichmäßige Filme, eine Voraussetzung für eine effektive UV-blockierende Wirkung (Beispiel 8). Es kam dabei nicht wie befürchtet zur Ausbildung löcheriger, poröser Filme, sondern zur Bildung eines geschlossenen Films (Beispiel 18). Dieser Lipidfilm stärkt die natürliche Hautbarriere, insbesondere wenn bereits ein geschädigter natürlicher Lipidfilm auf dem Stratum Corneum vorliegt.

In die Lipidpartikel können auch UV-Blocker eingearbeitet werden, um die UV-blockierende Wirkung zusätzlich zu verstärken (Beispiele 11 und 12). Dabei wurde überraschenderweise gefunden, daß die Wirkung von Lipidpartikeln und UV-Blocker nicht nur additiv, sondern auch synergistisch sein kann (Beispiel 17).

Da Sonnenexposition ein Streß für die Haut bedeutet kann es sinnvoll sein, in die Lipidpartikel hautpflegende Substanzen wie Retinolpalmitat oder Antioxidantien wie Tocopherol einzuarbeiten. Es können auch beide Wirkstoffgruppen gleichzeitig verarbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikel können auch eingesetzt werden, um die Wechselwirkung von anorganischen oder organischen Pigmenten mit der Haut zu minimieren. Analog zu den molekularen UV-Blocker werden die Pigmente (pigmentäre oder partikuläre UV-Blocker) in die feste Lipidmatrix eingeschlossen. Die Einarbeitung kann auch problemlos in Lipidpartikel im unteren Nanometerbereich erfolgen (z.B. 200 nm Partikel), da viele Pigmente sehr klein sind (ca. 10-40 nm bei Magnesiumschichtsilikaten wie Aerosil, ca. 15-20 nm bei Titandioxid) (Beispiele 15 und 16).

Möglich ist auch die Einarbeitung einer Kombination von molekularen UV-Blockern und partikulären UV-Blockern (Pigmente) sowie der gleichzeitige Zusatz von hautpflegenden Wirkstoffen sowie Antioxidantien, entweder in die feste Lipidmatrix oder zur äußeren Phase der Lipidpartikeldispersion.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikeldispersionen können auch Emulgator-frei hergestellt werden, was wichtig ist zur Vermeidung der Mallorca-Akne. Die Mallorca-Akne wird nicht allein durch UV-A Strahlung ausgelöst sondern durch die ihre Wechselwirkung mit Emulgatoren in Kosmetika (E. Wolf, Angst vor der Sonne, Pharmazeutische Zeitung 144, 1839-1843).

Es ergeben sich zusätzlich Anwendungsmöglichkeiten auf Kopfhaut und Haar (z.B. zur Vermeidung von Sonnenbrand bei lichtem Haar, Vermeidung von Ausbleicheffekten bei Haaren). Speziell zur Erhöhung der Adhäsion an die negativ geladenen Haare können die Lipidpartikel durch Verwendung entsprechender Tenside positiv geladen hergestellt werden.

Zur Erhöhung der Akzeptanz des Mittels zur UV-Absorption können in die Lipidpartikel natürliche, synthetische oder halbsynthetische Duftstoffe eingearbeitet werden, z.B. Parfüms, ätherische Öle oder Pheromone.

Beispiele für Parfüms sind Allure, Coco, Egoïste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld, Extreme von Bulgari.

Beispiele für ätherische Öle sind Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe wie z.B. 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen, Eugenol.

Beispiele für Pheromone sind insbesondere menschliche Pheromone wie Androstenon oder Androstenol.

Die Duftstoffe können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit beispielsweise UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blocker eingearbeitet werden.

Zur Anwendung des Mittels zur UV-Absorption in Insekten-belasteten Gebieten (z.B. Moskitos an indischen Stränden) können in die Lipidpartikel Repellents eingearbeitet werden. Beispiele für Repellents sind natürliche Repellents wie Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher oder synthetische Repellents wie N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol. Die Repellents können in die Lipidpartikel alleine oder in Kombination mit Duftstoffen und/oder UV-Blockern wie z.B. partikulären oder molekularen UV-Blockern eingearbeitet werden.

Die Erfindung wird im Folgenden ausführlicher anhand der angefügten Figuren 1 bis 18 und von Beispielen beschrieben.

Bei den Fig. 1-5 und 7-17 sind in der Abszisse jeweils die Wellenlänge [nm] und in der Ordinate jeweils die Absorptionen aufgetragen.

**Abbildung 1:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 1).  
Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Miglyol - TegoCare, (3) Cetylpalmitat, (4) TegoCare

**Abbildung 2:** Spektrophotometrische Scans von wäßrigen Dispersionen (Beispiel 2).  
Stearylalkohol - Tween 80, (2) Miglyol - Tween 80, (3) Stearylalkohol, (4) Tween 80

**Abbildung 3:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 3)  
Cetylpalmitat - Tego Care, (2) Miglyol - Tegocare

**Abbildung 4:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 4)  
10 % Cetylpalmitat, (2) 20 % Cetylpalmitat, (3) 30 % Cetylpalmitat, (4) 40 % Cetylpalmitat

**Abbildung 5:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 5)  
Nanopartikel (d50 % 138 nm), (2) Mikropartikel (d50 % 4,6 µm)

**Abbildung 6:** Thermogramm einer Cetylpalmitat SLN-Dispersion (oben) im Vergleich mit der Dispersion eingearbeitet in eine O/W-Creme (mitte) (normiert auf den Anteil an SLN-Dispersion sowie die reine O/W-Creme ohne SLN (unten)

**Abbildung 7:** Spektrophotometrische Scans von Polystyrolpartikelfilmen (Beispiel 7)  
60 nm, (2) 100 nm, (3) 528 nm, (4) 949 nm, (5) 3000 nm

**Abbildung 8:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen zur Bestimmung der Filmgleichmäßigkeit (Beispiel 8)  
(1) – (6) : unterschiedliche Stellungen der Küvette im Halter

**Abbildung 9:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 9)  
Cetylpalmitat – TegoCare – Eusolex 4360, (2)  
Cetylpalmitat – TegoCare

**Abbildung 10:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 10)  
10 % Eusolex 4360, (2) 5 % Eusolex 4360, (3) 1 % Eusolex 4360

**Abbildung 11:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 11)  
Cetylpalmitat – TegoCare – Eusolex 4360, (2)  
Miglyol – TegoCare – Eusolex 4360

**Abbildung 12:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen (Beispiel 12)  
Mikrometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 12 µm), (2) Mikrometerpartikel (d50% 4,6 µm), (3) Nanometerpartikel mit Eusolex 4360 (d50 % 138 nm)

**Abbildung 13:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 13)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vitamin  
~~Aeropalmitat~~  
~~Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360~~

**Abbildung 14:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 14)  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Vit-  
amin E  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360

**Abbildung 15:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 15)  
~~Cetylpalmitat - TegoCare, (2) Cetylpalmitat -~~  
~~TegoCare - Aerosil 200~~

**Abbildung 16:** ~~Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen~~  
(Beispiel 16)  
~~Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360~~  
Cetylpalmitat - TegoCare - Eusolex 4360 - Aerosil  
200

**Abbildung 17:** Spektrophotometrische Scans von Lipidfilmen  
(Beispiel 17)  
Cetylpalmitat - TegoCare (Eigenabsorption Lipid-  
partikel)  
Errechnete Absorption von Cetylpalmitat - Tego-  
Care - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln  
Praktisch ermittelte Absorption von Cetylpalmitat  
- TegoCare - Eusolex 4360 - Lipidpartikeln (Syn-  
ergismus)

**Abbildung 18:** Elektronenmikroskopie-Aufnahme des geschlossenen  
Lipidfilms von Beispiel 18

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß zum Schutz vor UV-Strahlung eine Suspension fester Lipidpartikel verwendet werden kann, wobei die Suspension in einer äußeren Phase (z.B. Wasser) dispergierte Lipidpartikel umfaßt, die bis 20 °C eine feste Matrix besitzen. Die Lipidpartikel sind dadurch gekennzeichnet, daß im Gegensatz zu einer Öl-in-Wasser Emulsion beim Aufheizen in der Differential Scanning Calorimetry (DSC) oberhalb 20° C ein Schmelzpeak erhalten wird. Die Lipidpartikel können (voll)kristallin aber auch teilkristallin sein (z.B. bei Vorhandensein eines Anteils an  $\alpha$ -Modifikation im Lipid).

Die UV-blockierende Wirkung des Mittels wurde durch Messung der UV-Absorption der Lipidpartikeldispersion in einem UV-Spektrophotometer vermessen. Kriterium war die verringerte Durchlässigkeit der Lipidpartikeldispersion für UV-Strahlung im Wellenlängenbereich bis zu 280 nm (UV C), von 280 nm bis 315 nm (= UV B) und von 315 nm bis 400 nm (UV A). Als weiterer Test zur Quantifizierung der UV-blockierenden Wirkung war die Bestimmung der verringerten Durchlässigkeit von Partikelfilmen unter Benutzung des Standardtestes mit Transpore Tape (B.L. Diffey, P.M. Farr, Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light; an in vivo and in vitro comparison, British Journal of Dermatology 124, 1991, 258-263). Die Partikelfilme wurden durch Ausstreichen der Partikeldispersion auf Transpore Tape und anschließende Lufttrocknung hergestellt. Die so hergestellten Filme wurden dann auf eine Seite einer Quarz-Küvette aufgeklebt und die UV-Durchlässigkeit im Photometer bestimmt. Die Messungen erfolgten gegen die entsprechenden Referenzen, z.B. O/W Emulsion gleichen Lipidgehaltes sowie UV-Blocker eingearbeitet in die Ölphase einer Emulsion.

Die Herstellung der Lipidpartikel erfolgt durch Dispergierung oder Präzipitation des Lipids, wobei in Lehrbüchern der Pharmazie und Verfahrenstechnik beschriebene allgemein bekannte Methoden

eingesetzt werden. Bei der Dispergierung zerteilt man grob-disperse Lipide durch mechanische Verfahren. Die Lipide können sich hierbei im festen Aggregatzustand (z. B. Mörsermühle) oder im flüssigen Aggregatzustand befinden (z. B. Emulgierung geschmolzener Lipide durch Rührer). Zur Herstellung der Lipidpartikeldispersion können die Lipide zuerst zerkleinert und anschließend in der äußeren (z. B. wässrigen) Phase dispergiert werden oder alternativ direkt in der äußeren Phase zerkleinert werden. Bei Zerkleinerung des Lipides vor Dispergierung in der äußeren Phase können z. B. eingesetzt werden: Gasstrahlmühle, Rotor-Stator-Kolloidmühle und Mörsermühle.

Die Dispergierung des Lipids in der äußeren Phase kann entweder im festen Zustand (Kalt dispergierung) oder im flüssigen Zustand (Heiß dispergierung) erfolgen. Bei der Kalt dispergierung wird das gepulverte Lipid in einer wässrigen Tensidlösung dispergiert (Rohdispersion) und dann mit einem entsprechenden Gerät weiterverarbeitet. Bei der Heiß dispergierung wird das Lipid geschmolzen und in die auf gleicher Temperatur erhitzte äußere Phase gegossen und darin dispergiert (Rohemulsion). Die erhaltene Rohemulsion wird dann mit einem weiteren Dispergiergerät bearbeitet. In Abhängigkeit vom gewünschten Dispersionsgrad, der Konzentration der Lipidphase und dem Aggregatzustand des Lipids werden als Dispergiersysteme z. B. eingesetzt: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), Jet-Stream-Homogenisatoren (z. B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren), Ultraschallbad, Ultraschallstab, Ultraschallhomogenisatoren, statische Mischer im Mikro- und Makromaßstab (z. B. Firma Sulzer, Schweiz) sowie Mikromischer (= statische Mikromischer der IMM GmbH, Mainz).

Zur Herstellung der Lipidpartikel durch Präzipitation wird das Lipid in einem Lösungsmittel gelöst und dann mit einem Nicht-Lösungsmittel gemischt. Aufgrund der Löslichkeitsverschlechterung präzipitieren Lipidpartikel. Alternativ kann auch eine Mikroemul-



sion mit dem geschmolzenen Lipid hergestellt werden. Die bei erhöhter Temperatur erhaltene Mikroemulsion wird dann durch Brechen in eine Makroemulsion überführt, die bei Abkühlen feste Lipidpartikel ausbildet. Brechen der Mikroemulsion kann durch einfaches Abkühlen oder Zugabe von Wasser in die Mikroemulsion erfolgen. Alternativ kann die Mikroemulsion auch in Wasser, bevorzugt kaltes Wasser, gegossen werden.

Die bei der Herstellung der Lipidpartikeldispersion erhaltene Partikelgröße ist eine Funktion von vielen Parametern, z.B.:

- Art des Zerkleinerungsverfahrens
- Tensidkonzentration
- Lipidkonzentration
- Temperatur.

Generell erhält man bei Verfahren mit geringer Leistungsdichte wie einer Mörsermühle Partikel im Größenbereich ca. 50-100  $\mu\text{m}$ . Bei niedriger Tensidkonzentration und hoher Lipidkonzentration können hochtourige Rührer Partikel mit mittlerem Durchmesser im Bereich von wenigen  $\mu\text{m}$  bis ca 10-20  $\mu\text{m}$  erzeugen. Bei hoher Tensidkonzentration und gleichzeitig niedriger Lipidkonzentration werden auch Partikel im Nanometerbereich erhalten. Hochfeine Dispersionen mit Teilchengrößen von bis zu ca. 50 nm erzeugt man in der Regel mit Hochdruckhomogenisationsverfahren.

Eine Vielzahl unterschiedlicher Lipide kann zur Herstellung von Lipidpartikeldispersionen eingesetzt werden. Dies sind sowohl chemisch einheitliche Lipide als auch Mischungen derselben. Charakterisiert sind die erfindungsgemäß geeigneten Lipide dadurch, daß sie in der Dispersion im kristallinen Zustand (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder im flüssig-kristallinen Zustand ( $\alpha$ -Modifikation) vorliegen. Es kann auch eine Mischung mehrerer solcher kristallinen oder flüssig-kristallinen Lipide vorliegen. Bei eingesetzten Lipidmischungen können auch flüssige Lipide (z.B. Öle, lipophile Kohlenwasserstoffe, lipophile organische

Flüssigkeiten wie Oleylalkohol) den festen Lipiden (z. B. Glyceride, lipophile Kohlenwasserstoffe wie Hartparaffin) zugemischt werden (sog. "lipid blends").

Einsatz finden z. B. folgende Lipide als dispergierte Phase und sie können als individuelle Komponente oder als Mischung angewendet werden: Natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit z.B. Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer Ester und Ether sowie in Form von Lipidpeptiden, oder beliebige Mischungen derselben. Besonders geeignet sind synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung (z.B. Hartfett, Imwitor 900), Triglyceride (z.B. Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat und Glycerolbehenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und weisses Wachs (DAB) außerdem Kohlenwasserstoffe wie z.B. Hartparaffin.

Als bei Raumtemperatur (20°C) flüssige Lipide können zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) z.B. zugemischt werden: mittelkettige Triglyceride (MCT) wie Miglyol (z.B. Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840), langkettige Triglyceride (LCT) wie Isopropylmyristat, pflanzliche Öle wie Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl einzeln oder in Mischung.

Der Anteil der inneren oder Lipidphase an der Dispersion ist 0,1 % bis 80 % (Gew./Gew. bzw. m/m) und liegt vorzugsweise im Bereich von 1 % bis 40 % (m/m), bezogen auf das Gewicht der Gesamtdispersion) Sollte der Zusatz von dispersionsstabilisierenden Additiven notwendig oder gewünscht sein, z.B. Emulgatoren, um stabile Dispersion zu produzieren zu können, so können diese in Form von reinen Substanzen (z.B. Einzeltensid) oder in

Form von Mischungen (Mischemulgatoren, Komplexemulgatoren wie z.B. Lanette N) eingearbeitet sein, um die Partikel zu stabilisieren. Die Menge an solchen Additiven in der Dispersion liegt im Bereich von 0,01 % bis 30 % und vorzugsweise im Bereich von 0,5 % bis 20 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

Zur physikalischen Stabilisierung der Lipidpartikeldispersionen oder zur gezielten Oberflächenmodifikation der Lipidpartikel können die Tenside, Stabilisatoren und Polymere eingesetzt werden, die allgemein aus der Herstellung von Dispersionen bekannt sind. Beispiele dafür sind:

1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat).
2. geladene ionische Stabilisatoren wie Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesterol-Derivate wie Stigmasterin) und gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihre Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat, zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propansulfonat) [CHAPS], (3-[(3-Cholamidopropyl)-dimethyl-

ammonio]-1-propansulfonat) [CHAPS] und N-Dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat, kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, wie z.B. Benzyltrimethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid.

3. viskositätserhöhende Substanzen wie z.B. Cellulose-Ether und Cellulose-Ester (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (z.B. Carbopol), Xanthane und Pektine.

Die geladenen Stabilisatoren sind, wenn notwendig oder gewünscht, vorzugsweise mit 0,01 % bis 20 % (m/m), bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion) und insbesondere in einer Menge von 0,05 % bis zu 10 % in der Lipidpartikeldispersion enthalten.

Viskositätserhöhende Substanzen sind, wenn notwendig oder erwünscht, im ähnlichen Verhältnis in der Formulierung eingearbeitet, vorzugsweise in einer Menge von 0,01-20 % und insbesondere in einer Menge von 0,1 % bis 10 % (m/m) und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 % und 5 %, bezogen auf Gesamtgewicht der Dispersion).

Als äußere Phase (Dispersionsmedium, kontinuierliche Phase) können Wasser, wäßrige Lösungen oder Flüssigkeiten mischbar mit Wasser, sowie Glycerin oder Polyethylenglykol und ölige Flüssigkeiten wie Miglyole (medium chain triglycerides - MCT) und andere Öle (Rizinus-, Erdnuß-, Soja-, Baumwollsaamen-, Raps-, Leinsamen-, Oliven-, Sonnenblumen-, Distelöl eingesetzt werden. Im Prinzip kann jede flüssige Phase eingesetzt werden, sofern sie die Lipidpartikel nicht löst oder anläßt.

Tensidfreie Lipidpartikeldispersionen werden hergestellt durch Dispergierung der Lipidphase in einer wäßrigen Lösung, die eine oder mehrere viskositätserhöhende Substanzen enthält, entweder allein oder in Kombination mit anderen Substanzen, sowie Zucker, Zuckeralkohole, besonders Glukose, Mannose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol sowie andere. Desweiteren ist es möglich, eine Kombination der viskositätserhöhenden Stoffe oder die Kombination dieser mit Zuckern oder Zuckeralkoholen, oder in einer weiteren Kombination mit Ladungsstabilisatoren oder Anti-Flokkulantien zu gebrauchen.

Die Partikelbildung zur Erzielung einer engen Partikelgrößenverteilung und unter Minimierung von Partikelaggregaten kann durch weitere Zusätze gefördert werden. Derartige Zusätze sind Substanzen, die den pH-Wert verschieben (z. B. Erhöhung des Zetapotentials, Beeinflussung der Tensidstruktur wie Dissoziationsgrad) oder die Stabilität der Lipidpartikeldispersion über andere Mechanismen erhöhen, z. B. über Beeinflussung der Wasserstruktur (z. B. Zugabe von Elektrolyten) oder durch Effekte auf die stabilisierende Tensidschicht (z. B. Glukose bei Lecithin).

Die zusätzliche Beladung der Lipidpartikel mit UV-blockierenden Substanzen, Antioxidantien wie Tocopherol und hautpflegenden Substanzen (z.B. Retinol und seine Derivate, Harnstoff) - hier alle zusammengefaßt als "Wirkstoffe" - kann auf verschiedenen Wegen, einzeln oder in Kombination erfolgen. Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipidteilchen gelöst, lösungsvermittelt (z.B. mit Tensiden oder Cyclodextrinen) oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters der Partikelmatrix können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung des Lipids in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d.h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipidkern schließt hierbei die wäßrige Wirkstoff-

lösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielfhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren (z.B. geschmolzenen) Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z.B. durch Dispergieren eines Feststoffs wie Titandioxid oder gezielte Präzipitation in der inneren Phase).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z.B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Lipidpartikel stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipidphase mittels eines Lösungsvermittlers (z.B. eines Blockcopolymeren, Sorbitanfettsäureesters, Cyclodextrins), anschließende Dispergierung der Lipidphase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den Partikeln als feste Lösung vor.
7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipidphase und anschließende Dispergierung der Lipidphase zur

Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

8. Dispergieren des Wirkstoffes in der geschmolzenen Lipidphase über einen Quellungs- oder Gelbildungsprozeß (z.B. Aerosil als Oleogelbildner in geschmolzenem Lipid).

Als molekulare UV-Blocker können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Benzophenon und seine Derivate wie 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivate wie Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivate wie 3-Benzylidencampher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalylidendicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane wie 4-Isopropyl-dibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester wie p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäureoctylester, p-Methoxyzimtsäurepropylester p-Aminobenzoesäure (PABA) und seine Derivate wie p-Aminobenzoesäureglycerol-ester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, oder weitere Substanzen wie 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon, einzeln oder in Mischung.

Als anorganische Pigmente oder organische Pigmente (partikuläre UV-Blocker) können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid (z.B. Aerosile), Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid (z.B. Aerosil R972), Talcum, Titandioxid, Wismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat, Melanin einzeln oder in Mischung.

Als antioxidativ wirkende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Retinol, Retinolderivate wie Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate wie

Vitamin E-Acetat, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C, Vitamin C-Derivate wie z.B. Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure Propylgallat, einzeln oder in Mischung.

Als hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen können erfindungsgemäß unter anderem eingesetzt werden: Aminosäurederivate wie Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide wie Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidincarbonsäure, Propylenglycol, Retinole, Vitamin A und seine Derivate, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen und seine Derivate, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure und seine Derivate, Keratin und seine Derivate, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol und seine Derivate, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol und seine Derivate, einzeln oder in Mischung.

Zur Herstellung und Charakterisierung der Lipidpartikel in den Beispielen wurden folgende Geräte eingesetzt: Ultra-Turrax T25, Janke und Kunkel, Staufen, mit Dispergierwerkzeug S25 KR; Micron Lab 40, APV Homogeniser, Lübeck; Coulter LS230, Coulter Electronics, Krefeld; Zetasizer 4, Malvern Instruments, Essen; Uvikon 940 Spectrophotometer, Kontron, Neufahrn; Rasterelektronenmikroskop S360, Cambridge Instruments, England.

Die verwendeten Lipide, Tenside und UV-Blocker waren: Precifac ATO, Gattefossé, Frankreich; Tego Care 450, Th. Goldschmidt, Essen; Stearylalkohol, Fluka, Neu-Ulm; Tween 80, Merck, Darmstadt; Eusolex 4360, Merck, Darmstadt

Die Partikel verstärken die natürliche Hautbarriere, indem sie einen geschlossenen Lipidfilm beim Ausstreichen bilden (Beispiel



18). Im Gegensatz zur bekannten löcherigen, porösen Filmbildung mit dichter Kugelpackung wurde beim Aufstreichen der Lipidpartikeldispersion zur Herstellung von Filmen die Ausbildung eines geschlossenen Lipidfilmes beobachtet und mit Elektronenmikroskopie nachgewiesen. Eine beschädigte natürliche Lipidbarriere der Haut kann dadurch repariert bzw. ersetzt werden.

Zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln können Lipidpartikeldispersionen mit einem höheren Lipidgehalt (z.B. > ca. 40 %), bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, hergestellt werden (d.h. beispielsweise > 40 g Lipid in 100 g Dispersion), die aufgrund der hohen Feststoffkonzentration in der Regel eine ausreichend hohe Konsistenz besitzen, so daß sie sich zum Auftragen auf die Haut eignen. Bei niedriger konzentrierten Lipidpartikeldispersionen kann es erforderlich sein die Viskosität der äußeren Phase zu erhöhen, z.B. durch Zusatz eines Gelbildners. Die Wahl des Gelbildners erfolgt in Abhängigkeit von der chemischen Natur der äußeren Phase (z.B. Hydroxyethylcellulose bei Wasser, Aerosil bei Wasser oder Öl etc.). Alternativ können die erfindungsgemäßen Lipidpartikel Lotionen (z.B. O/W Emulsionen), Cremes oder Salben zugesetzt bzw. in diese eingearbeitet werden. der Zusatz von grobdispersen Lipidpartikeln kann dadurch erfolgen, daß das Lipidpulver in diese Systeme eingerührt wird. Hochfeine Lipid-partikel (z.B. im Nanometerbereich) können als höher konzentrierte Dispersion zugemischt werden. Alternativ können Lipid-partikeldispersionen direkt bei der Herstellung von Lotionen und Cremes eingearbeitet werden, indem man einen Teil der Wasserphase durch eine ausreichend hoch konzentrierte Lipidpartikeldispersion ersetzt.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

#### UV-blockierende Wirkung von Cetylpalmitat-Partikeln im Vergleich zu Miglyol-Emulsionen

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion bestehend aus 10 % (m/m) Cetylpalmitat, 1,2 % (m/m) Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser durch Hochdruckhomogenisation hergestellt. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75°C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel, dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75°C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 221 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Als Vergleich wurde ein Emulsionssystem hergestellt, wobei die 10 % Cetylpalmitat durch 10 % Miglyol 812 ersetzt wurden. Herstellparameter war Dispergierung mit dem Ultra-Turrax (8000rpm für 1 Minute). Die UV-blockierende Wirkung wurde mit einem Uvikon 940 Spektrophotometer, Kontron, in dem Wellenlängenbereich von 250-450 nm untersucht. Lipidpartikel-Dispersion und Emulsion wurden hierfür verdünnt (5 µL in 1 mL Wasser), gemessen wurde gegen Wasser. Die Emulsion zeigte über den gemessenen Bereich eine konstante Absorption von ca. 0,15, die Lipidpartikel-Dispersion einen Anstieg der Absorption von 0,1 bei 450 nm auf 0,45 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wäßriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 1).

### Beispiel 2:

#### UV-blockierende Wirkung von Stearylalkohol-Lipidpartikeln

Lipidpartikel und Emulsion wurden wie in Beispiel 1 hergestellt, das Tensid war 1,2 % Polysorbat 80 (Tween 80). Im Spektrophotometer zeigte die Emulsion aus Miglyol über den gesamten Bereich lediglich einen Absorptionswert von 0 – 0,05 (d.h. dies ist nahe dem Grundrauschen des Gerätes), die Lipidpartikel aus Stearylalkohol besaßen eine ansteigende Absorption von 0,3 bei 450 nm bis auf 1,3 bei 250 nm. Messungen einer reinen Lipidlösung (in 96 % Ethanol) bzw. wäßriger Tensidlösung gleicher Konzentration absorbierten über den gesamten Meßbereich nicht (Abb. 2).

### Beispiel 3:

#### UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichtetes Transpore Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine relativ konstante Absorption von 0,25-0,30; die Absorption der Lipidpartikel stieg von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 3).

#### Beispiel 4:

##### Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der Lipidkonzentration

Lipidpartikel aus Cetylpalmitat stabilisiert mit Tego Care wurden bei unterschiedlichen Lipidkonzentrationen produziert. Die Lipidkonzentrationen betrugen 10 %, 20 %, 30 % und 40 % bei proportionaler Tego Care Konzentration von 1,2 %, 2,4 %, 3,6 %, und 4,8 %. Die korrespondierenden Laser-Diffraktometrie LD-50 %-Durchmesser waren 138 nm, 214 nm, 142 nm und 178 nm mit ansteigender Lipidkonzentration. Die Absorption der analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme stieg konzentrationsabhängig an (Abb. 4).

Lipidkonzentration	Absorption bei 450 nm	Absorption bei 280 nm
10 %	0,45	1,1
20 %	0,8	1,33
30 %	0,9	1,58
40 %	1,1	1,8

#### Beispiel 5:

##### UV-blockierende Wirkung als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 1. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hocheffizienten Ultra-Turrax-Rührer (8000 rpm für 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 4,6 µm (d50 % - Durchmesser 50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption betrug über den

gesamten Meßbereich etwa 0,45 für die Lipid-Mikropartikel und stieg für die durch Hochdruckhomogenisation hergestellten Lipid-Nanopartikel von 0,45 bei 450 nm auf 1,1 bei 280 nm an (Abb. 5).

#### Beispiel 6:

##### Stabilität der festen Lipidpartikel nach Einarbeitung in eine Creme

Lipidpartikel folgender Zusammensetzung wurden hergestellt: 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75 °C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75 °C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem PCS-Durchmesser von 220 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,06. Die Lipidpartikel wurden im Verhältnis 1 : 1 mit einer im Handel erhältlichen O/W-Emulsion gemischt. Die Mischung erfolgte durch Rühren in einer Fantaschale mit Pistill. Die Integrität der Partikel wurde mit Differential Scanning Calorimetry (DSC) bestimmt. Der Schmelzpeak der Lipidpartikel-Dispersion betrug 16,8 J/g, nach Einarbeitung einer äquivalenten Menge an Lipidpartikel-Dispersion in die Creme betrug der Schmelzpeak in der Creme 16,6 J/g. Die Partikel waren physikalisch stabil über 6 Monate. Nach 6 Monaten Lagerung bei 20 °C betrug der Schmelzpeak 16,2 J/g und war nicht signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert (Abb. 6).

#### Beispiel 7:

##### UV-blockierende Wirkung von Polymerpartikeln als Funktion der Partikelgröße

2,5%ige Latex-Dispersionen mit Partikelgrößen von 60 nm, 100 nm, 528 nm, 949 nm und 3000 nm wurden analog Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und sofort über den Bereich von 450 nm bis 250 nm vermessen. Für Partikelgrößen bis 528 nm gilt: Je größer die Partikel desto größer die Absorption. Oberhalb von ca. 1 µm sinkt die Absorption wieder (stärkere Absenkung im langwelligeren Bereich) (Abb. 7).

#### Beispiel 8:

##### Gleichmäßigkeit der auf Transpore™ Tape aufgetragenen Filme

Eine Lipidpartikeldispersion aus 10% Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurde hergestellt. 50 µl dieser Dispersion wurden analog Beispiel 3 gleichmäßig auf eine Fläche von 4,5cm<sup>2</sup> einer mit Transpore™ Tape beklebten Quarzküvette aufgetragen und über den Wellenlängenbereich von 450 bis 250 nm vermessen. Dabei wurde die Küvette in unterschiedlichen Stellungen im Halter befestigt und somit der Film über einer Länge von 8mm vermessen. Die Absorptionswerte schwanken kaum, so daß Filmgleichmäßigkeit gegeben ist (Abb. 8).

#### Beispiel 9:

##### UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei der lipophile Breitbandfilter 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) in einer Konzentra-

tion von 10 % bezogen auf das Lipid (entspricht 1 % bezogen auf den Gesamtansatz) mit der Lipidphase aufgeschmolzen und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm² Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die UV-Blocker enthaltende Dispersion zeigte im Bereich unterhalb 380 nm eine deutlich höhere Absorption mit dem für Eusolex 4360 typischen Verlauf (Peaks bei ca. 335 und 290 nm) als die reinen Lipidpartikel (Abb. 9).

#### Beispiel 10:

##### Erhöhung der Absorption in Abhängigkeit der UV-Blocker-Konzentration

Lipidpartikel-Dispersionen mit 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und Wasser wurden nach Beispiel 1 hergestellt, wobei bezogen auf das Lipid 10 %, 5 % und 1 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) analog Beispiel 9 eingearbeitet wurde. Die Dispersionen wurden nach Beispiel 3 auf Transpore™ Tape aufgetragen und vermessen. Die Absorption war konzentrationsabhängig, wenn auch nicht proportional (Abb. 10).

#### Beispiel 11:

##### UV-blockierende Wirkung von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat, dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) bezogen auf

den Lipidgehalt, nach Beispiel 9 hergestellt. Als Vergleich diente die Emulsion mit Miglyol und dem Tensid TegoCare, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1, wobei hier ebenfalls 10 % Eusolex 4360 bezogen auf den Miglyolgehalt eingearbeitet wurde. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Für den Emulsionsfilm ergab sich über den gemessenen Bereich (450-250 nm) eine Absorption, die deutlich unterhalb der Absorption der Lipidpartikeldispersion lag (Abb. 11).

#### Beispiel 12:

#### UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers als Funktion der Partikelgröße

Lipidpartikel wurden hergestellt analog Beispiel 9. Die Zusammensetzung betrug 10 % Lipid, 1,2 % Tensid, 10 % UV-Blocker bezogen auf den Lipidgehalt und Wasser. Herstellung der Lipide erfolgte durch Dispergierung im geschmolzenen Zustand (75 °C) mit einem hochoberigen Ultra-Turrax-Rührer (8000 Umdrehungen pro Minute, 5 Minuten) und alternativ mit Hochdruckhomogenisation (Bedingungen wie in Beispiel 1). Die Partikelgröße mit dem Rührer betrug 12 µm (d50 %), die Partikelgröße nach Hochdruckhomogenisation 138 nm (d50 %). Beide Lipidpartikel-Dispersionen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben auf Transpore™ Tape aufgebracht und nach Trocknung bei Raumtemperatur sofort im UV-Spektrophotometer vermessen. Die Absorption der Mikropartikel lag im ganzen UV-Bereich deutlich unter der Absorption der Nanopartikel (Abb. 12).



### Beispiel 13:

#### UV-blockierende Wirkung nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines hautpflegenden Arzneistoffs

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Retinolpalmitat in einer Konzentration von 0,2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin A Palmitat-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 13).

### Beispiel 14:

#### UV-blockierende Wirkung von Lipidpartikeln nach Einarbeitung eines UV-Blockers und eines Antioxidans

Lipidpartikel aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Polyglycerol-methylglucosedistearat (Tego Care 450) und 10 % 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Eusolex 4360) (letzteres bezogen auf den Lipidgehalt) wurden nach Beispiel 9 hergestellt, wobei als weiterer Bestandteil Tocopherol in einer Konzentration von 2 % bezogen auf den Gesamtansatz durch gemeinsames Aufschmelzen mit der Lipidphase eingearbeitet wurde. Die Lipidpartikeldispersion wurde analog Beispiel 3 als Film vermessen, wobei die nur UV-Blocker enthaltende Lipidpartikeldispersion als Referenz diente. Über den gesamten Meßbereich zeigten die Vitamin E-enthaltenden Lipidpartikel nur geringfügige Abweichungen zur Referenz (Abb. 14).

### Beispiel 15:

#### UV-blockierende Wirkung von Aerosil enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Es wurde eine Lipidpartikel-Dispersion mit Cetylpalmitat und dem Tensid Polyglycerol-methyl-glucosedistearat (Tego Care 450) nach Beispiel 1 hergestellt, wobei hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200) in einer Konzentration von 5 % bezogen auf den Lipidgehalt gemeinsam mit der Lipidphase aufgeschmolzen wurde, 5 Minuten bei 75 °C quellen gelassen wurde und so eingearbeitet wurde. Als Vergleich diente die reine Lipidpartikeldispersion, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spektrophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte erkennbar stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 15).

### Beispiel 16:

#### UV-blockierende Wirkung von Aerosil und UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln nach Ausbildung eines Films

Eine Lipidpartikel-Dispersion mit dem UV-Blocker 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) (10 % bezogen auf Lipid) wurde analog Beispiel 9 hergestellt, wobei zusätzlich 5 % Aerosil 200 bezogen auf das Lipid wie in Beispiel 15 eingearbeitet wurden. Als Vergleich diente die gleiche Formulierung jedoch ohne Aerosil 200. Die beiden Formulierungen wurden auf ein auf eine Quarz-Meßküvette aufgeklebtes Transpore™ Tape aufgetragen (50 µL auf 4,5 cm<sup>2</sup> Transpore™ Tape), verstrichen und sofort vermessen. Die UV-blockierende Wirkung der gebildeten Filme wurde im Spek-

trophotometer untersucht, wobei als Referenz unbeschichteter Transpore™ Tape auf eine Küvette aufgeklebt wurde. Die Lipidpartikeldispersion, die zusätzlich Aerosil enthielt, absorbierte stärker als die Vergleichsformulierung (Abb. 16).

#### Beispiel 17:

##### Synergismus von festen Lipidnanopartikeln und UV-Blockern als Filme

Rechnerisch wurde die Eigenabsorption des UV-Blockers 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Eusolex 4360) ermittelt, indem die Absorption der Miglyol - Tego Care Emulsion (s. Beispiel 3) von der Absorption der Eusolex 4360-enthaltenden Miglyol-Tego Care Emulsion (s. Beispiel 11) über den Bereich von 450 bis 250 nm subtrahiert wurde. Diese Werte wurden zu der Absorption von reinen Lipidpartikeln (s. Beispiel 3) addiert, um die theoretische Absorption von UV-Blocker enthaltenden Lipidpartikeln zu erhalten. Vergleicht man die theoretische jedoch mit der praktisch gemessenen Absorption von Lipidpartikeln, die Eusolex 4360 enthalten, so stellt man einen Synergismus fest, da die theoretische Absorption über den gesamten UV-Bereich deutlich niedriger ist (Abb. 17).

#### Beispiel 18:

Eine Lipidpartikeldispersion bestehend aus 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Tego Care 450 und Wasser, hergestellt analog Beispiel 1 wurde auf beidseitig klebenden Tesa Film aufgetragen, über Nacht eintrocknen gelassen und rasterelektronenmikroskopisch mit einem S 360, Cambridge Instruments Mikroskop untersucht. Hierbei wurde ein geschlossener Lipidfilm detektiert (Abb. 18).

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die feste, polymorphe kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel mit einer Größe unterhalb von 100  $\mu\text{m}$  (Mittelwert der Hauptpopulation) umfaßt, gegebenenfalls als feste innere Phase (Lipid- und/oder Polymerphase) dispergiert in einer äußeren flüssigen Phase, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem einen oder mehrere molekulare und/oder partikuläre UV-Blocker enthält, die in dem Lipid- und/oder Polymermatrixmaterial gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind, wobei die festen polymorphen Partikel während der Aufheizphase in der Wärmekalorimetrie (DSC - Differential Scanning Calorimetry) einen endothermen Peak oberhalb 20 °C zeigen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel eine Größe (Mittelwert der Hauptpopulation) kleiner 40  $\mu\text{m}$ , speziell kleiner 5  $\mu\text{m}$  und insbesondere im Bereich von 10 nm bis 1000 nm aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als molekularen UV-Blocker eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Benzophenon und seinen Derivaten, insbesondere 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octyloxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, Sulisobenzonum, Benzimidazolderivaten, insbesondere Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Campherderivaten, insbesondere 3-Benzyliden-campher, 3-(4-Methylbenzyliden)campher, Terephthalylidendicamphersulfonsäure, Dibenzoylmethane, insbesondere 4-Isopropyldibenzoylmethan, 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan, Zimtsäureester, insbesondere p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexyl-ester, p-Methoxyzimtsäureisoamylester, p-Methoxyzimtsäure-octylester, p-Methoxyzimtsäurepropyl-

ester, p-Aminobenzoessäure (PABA) und seinen Derivaten, insbesondere p-Amino-benzoessäureglycerolester, Butyl-PABA, Octyl-dimethyl-PABA, 2-Ethylhexylsalicylat, Homosalat, Mexoryl® SX, Mexoryl® XL, Octylsalicylat, Octyltriazon, Oxybenzon enthält.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als partikulären UV-Blocker ein oder mehrere anorganische Pigmente oder organische Pigmente enthält, das/die in der Lipid- und/oder Polymermatrix dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel angelagert ist/sind.
5. Zusammensetzung nach dem Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Pigment Bariumsulfat, Bentonite, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Eisen-(III)-oxide, Eisenoxidhydrat, Kaolin, Kohlenschwarz, Kupferoxid, Magnesiumoxid, Silber, Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil, Syloid, hydrophobes alkyliertes Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil R972, Talcum, Titandioxid, Bismutoxychlorid, Zinkoxid, Zinkstearat oder Melanin einzeln oder in Mischung umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere antioxidativ wirkende Substanzen einzeln oder in Mischung enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder absorbiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
7. Zusammensetzung nach dem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als antioxidativ wirkende Substanz Retinol, Retinolderivate, insbesondere Retinolpalmitat, Retinolacetat, Vitamin E, Vitamin E-Derivate, insbesondere Vitamin E-Acetate, Vitamin E-Linoleat, Vitamin E-Nicotinat, Vitamin E-Palmitat, Vitamin E-POE(22)succinat, Vitamin C,

Vitamin C-Derivate, insbesondere Vitamin C-Palmitat, Magnesiumascorbat, Magnesiumphosphat, Aescin, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Cystein, Dilaurylthiodipropionat, Dodecylgallat, Kaffeesäure, Liponsäure und Derivate, Propylgallat, Flavonoide, insbesondere Rutin oder ein Derivat desselben, Quercetin oder ein Derivat desselben, oder Gerbstoffe einzeln oder in Mischung enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich hautpflegende Substanzen und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanzen enthält, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.
9. Zusammensetzung nach dem Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hautpflegende Substanz und/oder feuchtigkeitserhöhende Substanz Aminosäurederivate, insbesondere Arginin-Pyroglutaminat, Glutaminsäure, Lysin-Pyroglutaminat, Glucose, Glycerol, Harnstoff, Mucopolysaccharide, insbesondere Hyaluronsäure, Natriumlactat, Natrium-Pyrrolidonsäure, Propylenglycol, Vitamin A, insbesondere Retinole oder ein Derivat derselben, Polysaccharide, Uronsäuren, Saccharoseglutamat, Allantoin, Biotin, Bisabolol, Cholesterol, Collagen oder ein Derivat desselben, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure oder ein Derivat derselben, Keratin oder ein Derivat desselben, Lecithin, Linolsäure, Linolensäure, Milchproteine, Niacinamid, Panthenol oder ein Derivat desselben, Riboflavin, Schwefel, Harnstoff, Sojabohnenöl, Tocopherol oder ein Derivat desselben, einzeln oder in Mischung enthält.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung

enthalten, die in der Lipid- und/oder Polymermatrix gelöst und/oder dispergiert und/oder an der Oberfläche der Lipid- und/oder Polymerpartikel adsorbiert sind.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Duftstoffe ätherische Öle, Parfüms, Pheromone oder Repellents sind.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen,  $\alpha$ -Pinen oder Eugenol enthalten.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfüms Allure, Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Repellents natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
als Lipid bei Raumtemperatur (20°C) feste Lipide/Lipoide wie natürliche und synthetische Mono-, Di- und Triglyceride, deren Mischungen, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, Ester und Ether derselben, einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere Carnaubawachs, Cetylpalmitat, Glycerolmonostearat, Glycerolpalmitostearat, Glycerolricinoleat, Glyceroltribehenat (Compritol), Glyceroltrilaurat, Hartfett (Witepsol), Hydrophiles Bienenwachs, mikrokristalline Triglyceride (Dynasane), Stearylalkohol oder weißes Wachs (DAB), und/oder  
als Polymer bei Raumtemperatur (20°C) feste Polymere wie Polystyrole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyamide, Polyurethane, Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxywaleriansäure (PHV), Cellulosen und Cellulosederivate, insbesondere Cellulosehydrate, Polylactide (PLA), Polyglycolide (PPGA) und deren Copolymere (PLA/GA) einzeln oder in Mischung enthalten.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Lipid enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Lipid zur Herstellung einer Lipidmischung (lipid blend) zugemischt ist, und/oder mindestens ein bei Raumtemperatur (20° C) festes Polymer enthalten, dem mindestens ein bei Raumtemperatur flüssiges Polymer zur Herstellung einer Polymermischung (polymer blend) zugemischt ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zugemischtes flüssiges Lipid (gesättigte, partialgesättigte und ungesättigte) mittelkettige Triglyceride (MCT), insbesondere Miglyol, speziell Miglyol 812, Miglyol 810, Miglyol 840, langkettige Triglyceride (LCT), insbesondere Isopropylmyristat, pflanzliche Öle, insbeson-



dere Avocadoöl, Baumwollsaamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Weizenkeimöl, tierische Öle, insbesondere wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl, einzeln oder in Mischung enthält.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Mahlen hergestellt wurden, insbesondere in einer Kugelmühle oder einer Mörsermühle oder durch Luftstrahlmahlung.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Dispergieren des Lipids und/oder Polymers in einer äußeren flüssigen Phase hergestellt wurden, wobei das Lipid und/oder Polymer dabei im festen und/oder flüssigen Zustand vorliegt.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer unterhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere eine Zahnscheibe, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid und/oder Polymer in der Nähe oder oberhalb seines Schmelzpunktes in einer äußeren Phase dispergiert worden ist, insbesondere durch eine Rotor-Stator-Kolloidmühle, einen hochtourigen Rührer, insbesondere einen Ultra-Turrax, Silverson Rührer, eine Zahnscheibe, einen statischen Mischer im Mikromaßstab oder im Makromaßstab, einen Hochdruckhomogenisator, insbesondere einen Kolben-Spalt Homogenisator oder mit einem Microfluidizer.

22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die in der äußeren flüssigen Phase dispergierten Lipid- und/oder Polymerpartikel durch Tenside, ~~zusätzliche Polymere~~ (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer ~~verschieden~~ sind) oder Peptisatoren (Anti-Flokkulantien) stabilisiert sind und/oder durch Erhöhung der Viskosität der flüssigen Phase durch Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen (die im Fall von Polymerteilchen von dem die Teilchen bildenden Polymer verschieden sind) eine Stabilisierung gegen Partikelaggregation bewirkt worden ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside Sorbitanfettsäureester wie Tween, insbesondere Tween 80, Span, insbesondere Span 85, Zuckerester, insbesondere Saccharosestearat, Saccharosedistearat, Saccharoselaurat, Saccharoseoctanoat, Saccharosepalmitat, Saccharosemyristat, Fettalkohole, insbesondere Cetylstearylalkohol, Natriumcetylstearylsulfat, Cocoamidopropylbetain (Tego Betain L7FG), Natrium-Cocoamphoacetat (Miranol Ultra 32), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450), Lecithine, insbesondere Sojalecithin oder Eilecithin, Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaurat, natürliche Tenside, insbesondere Saponine, einzeln oder in Mischung enthalten sind.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zusätzliche Polymere Blockpolymere, insbesondere Poloxamer, speziell Poloxamer 188 oder 407, Polyvinylderivate, insbesondere Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrole, einzeln oder in Mischung enthält.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Peptisatoren (Anti-Flokkulantien), insbesondere

Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat oder Natriumsorbat, einzeln oder in Mischung enthält.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhende Substanzen Cellulosederivate, insbesondere Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Polyacrylate, Polyacrylsäuren, Polyvinyllderivate, Alginate, Bentonit, hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil), Pektine, Tragant oder Xanthane einzeln oder in Mischung enthält.
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase der Dispersion noch zusätzliche UV-blockierende Substanzen und/oder UV-blockierende Partikel, insbesondere Titandioxid, Zinkoxid, Melanin oder Silikate, insbesondere Aerosile, enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut vorliegt, insbesondere als Lotion, Creme, Salbe, Paste, Stift, insbesondere Lippenstift, oder Hautspray.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Formulierung zur Anwendung auf Haaren oder Kopfhaut vorliegt, insbesondere als Shampoo, Pflegekur oder wäßrige oder ölige Lotion.
30. Verwendung von festen, polymorphen, kristallin oder teilkristallin Lipid- und/oder Polymerpartikeln oder einer Zusammensetzung gemäß einem der vorherigen Ansprüche als Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Haaren und Kopfhaut zum Schutz vor gesundheits-

schädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Hautbarriere.

31. ~~Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß~~  
die in einer äußeren Phase, insbesondere Wasser, disper-  
gierten Partikel direkt als Dispersion auf die Haut oder  
Schleimhaut aufgetragen werden.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Mittel mit UV-Strahlung absorbierender und/oder reflektierender Wirkung zur Anwendung auf der Haut, Schleimhäuten, Kopfhaut und Haaren zum Schutz vor gesundheits-schädlicher UV-Strahlung und Stärkung der natürlichen Haut-barriere, die feste, polymorphe, kristalline oder teilkristalline Lipid- und/oder Polymerpartikel umfassen.

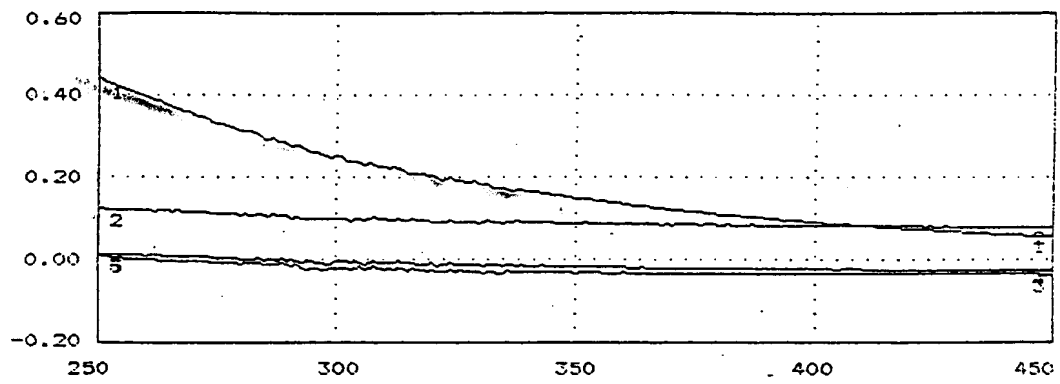


Abbildung 1

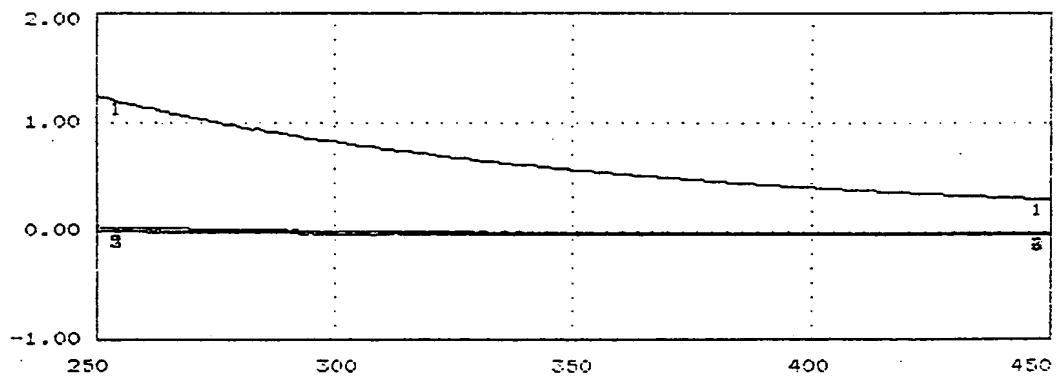


Abbildung 2

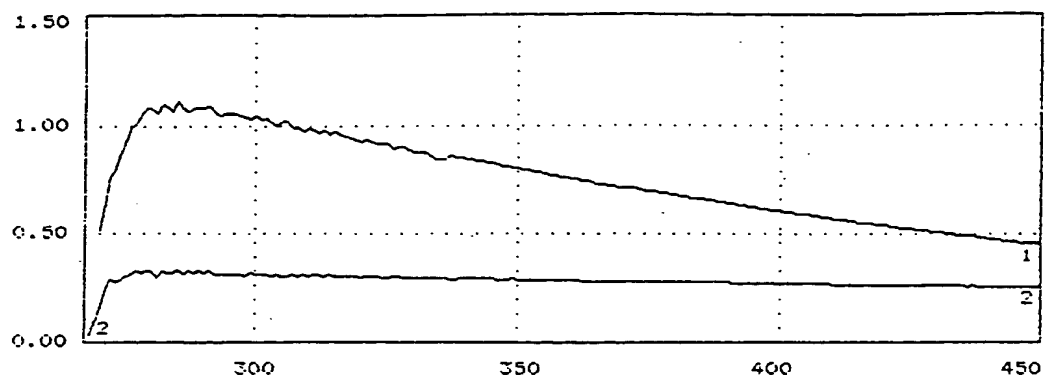


Abbildung 3

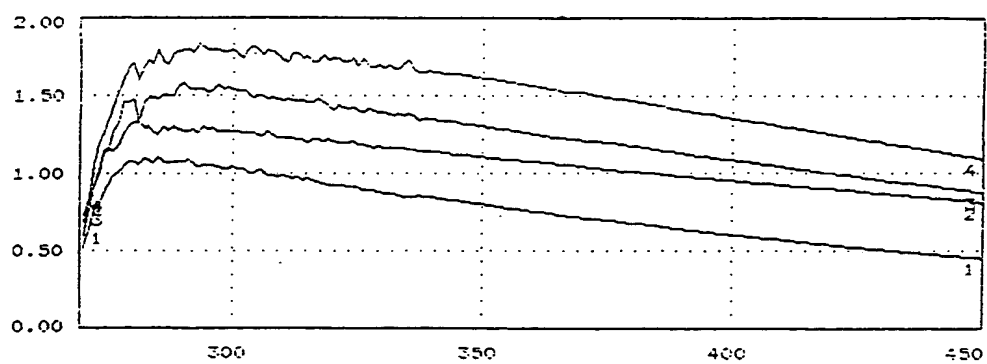


Abbildung 4

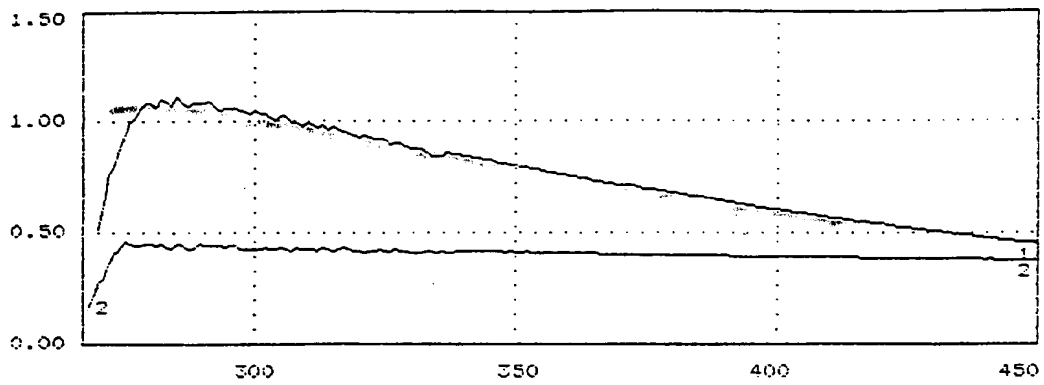


Abbildung 5

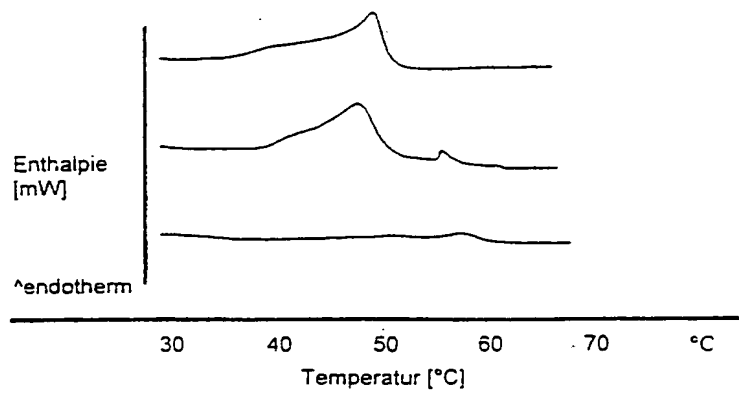


Abbildung 6



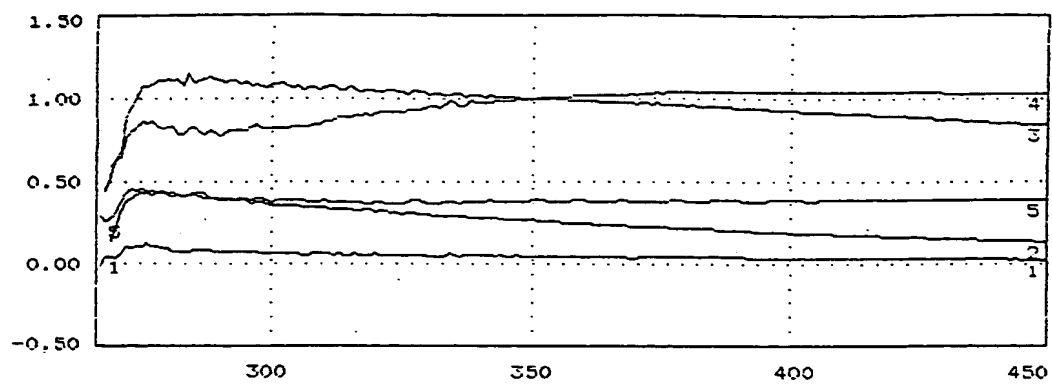


Abbildung 7

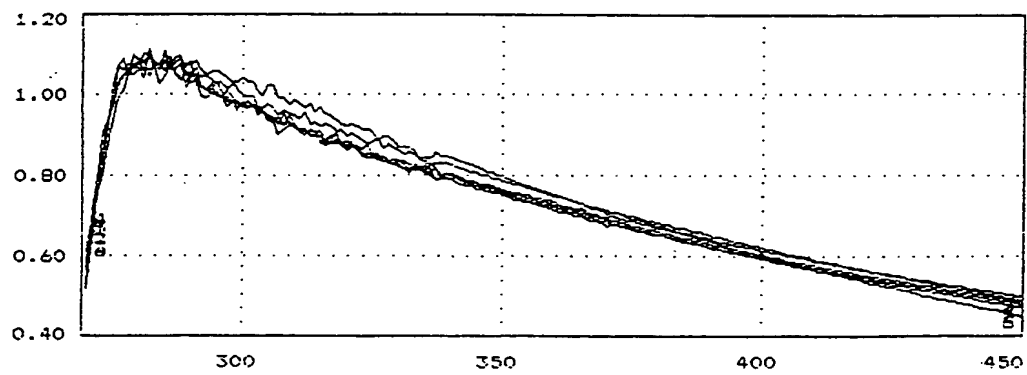


Abbildung 8

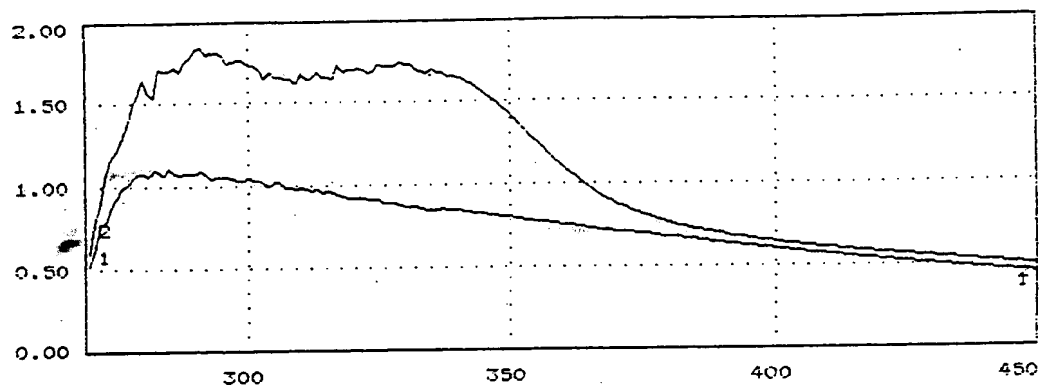


Abbildung 9

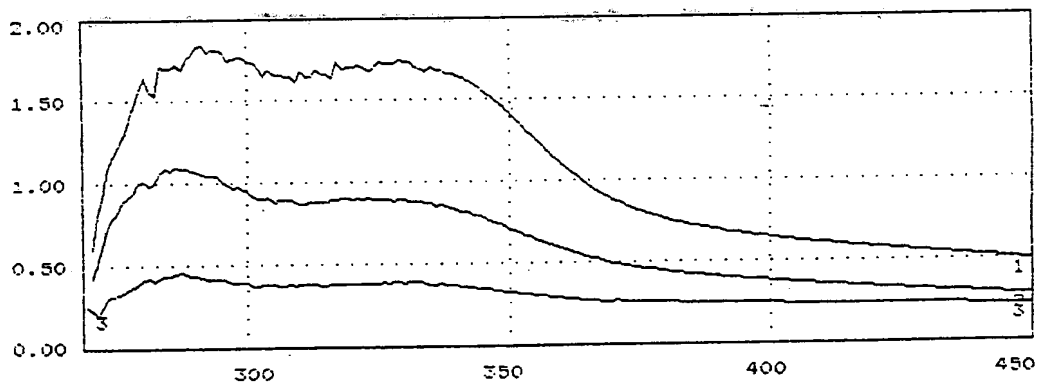


Abbildung 10

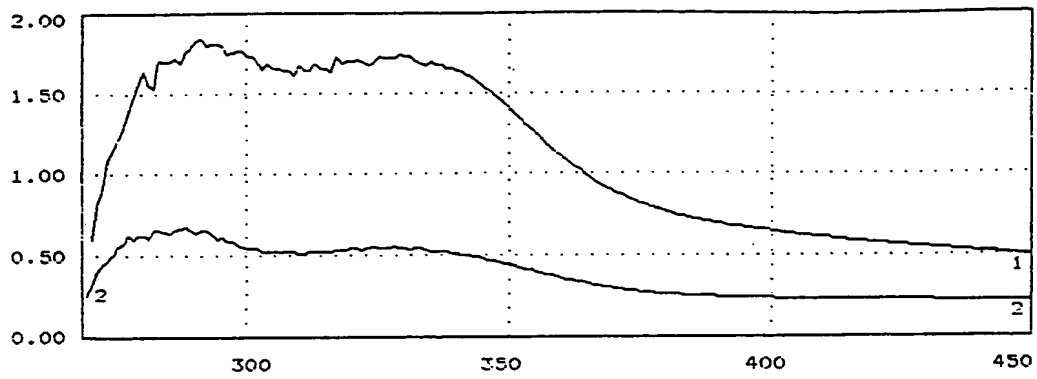


Abbildung 11

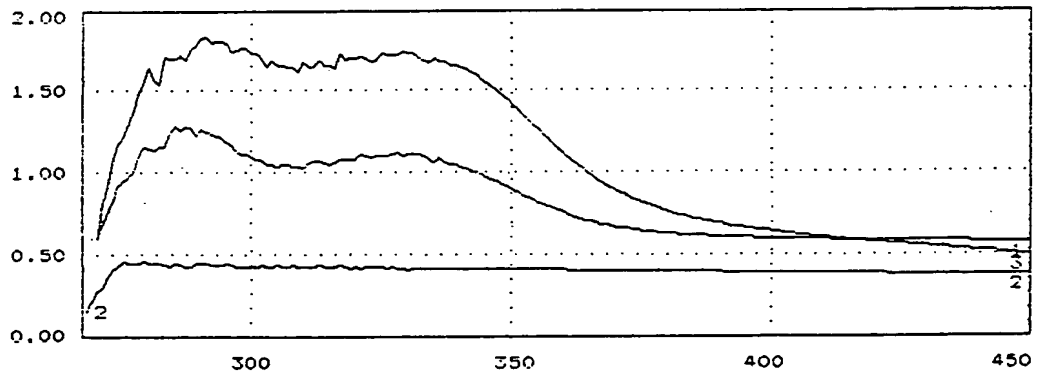


Abbildung 12

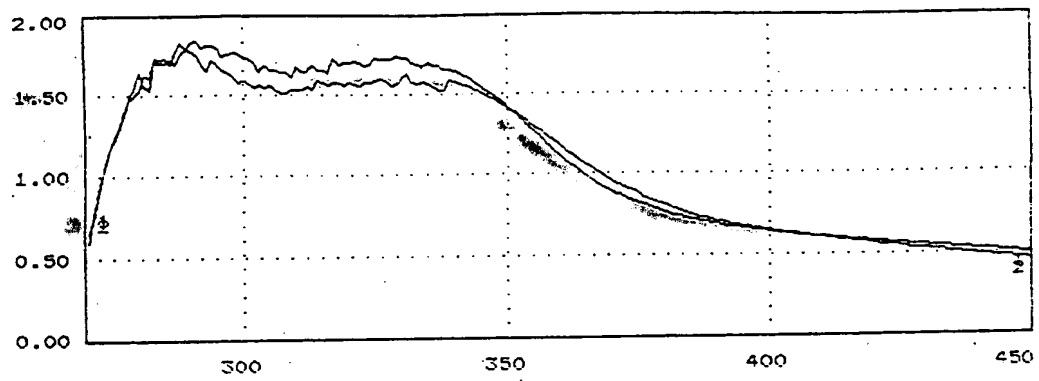


Abbildung 13

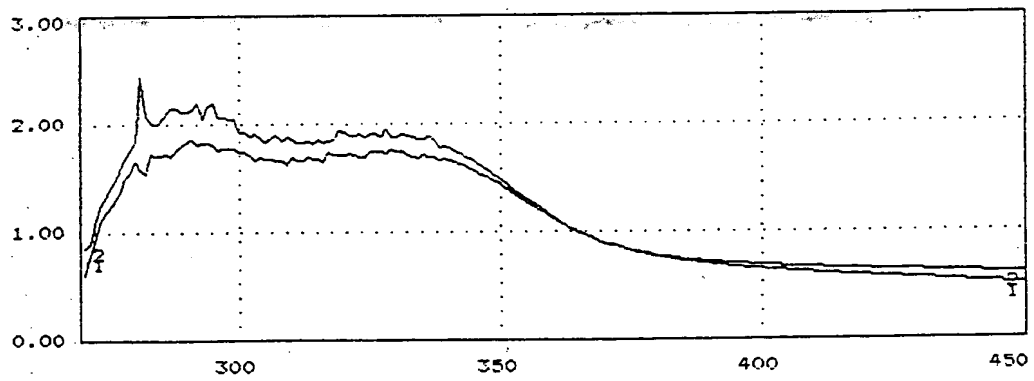


Abbildung 14

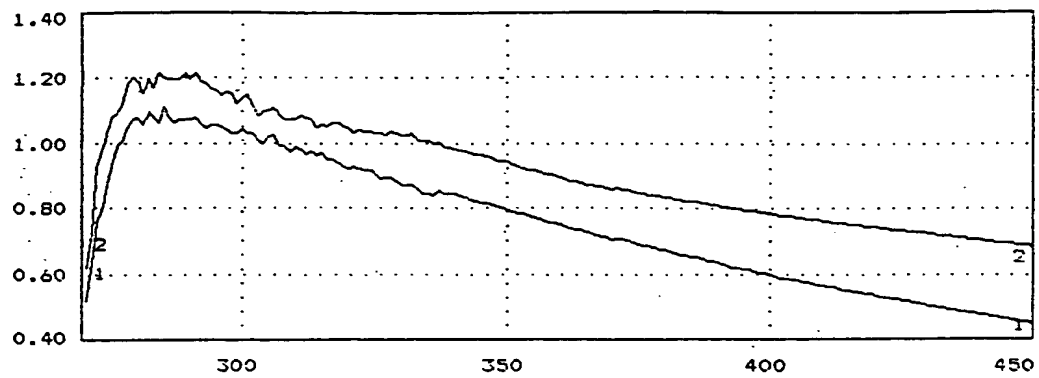


Abbildung 15

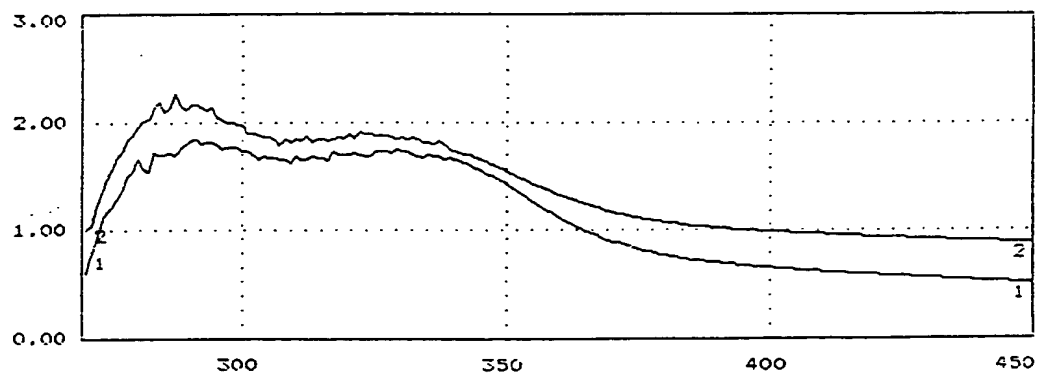


Abbildung 16

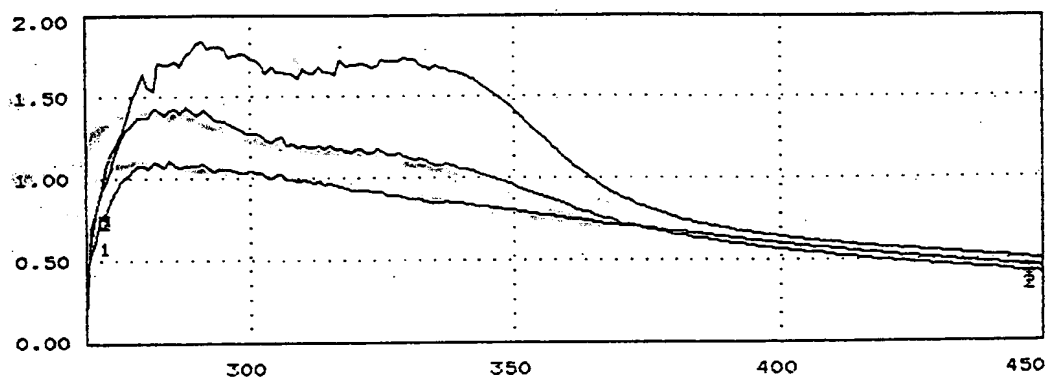


Abbildung 17



Abbildung 18

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**